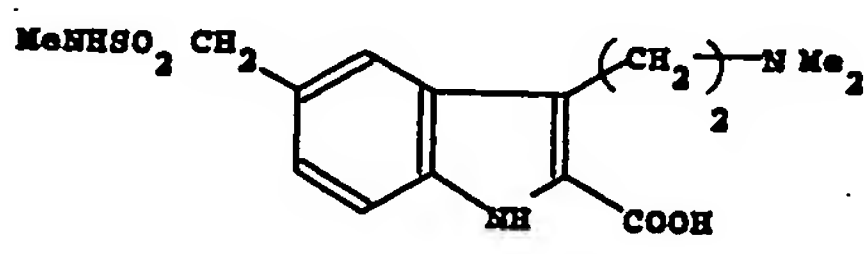
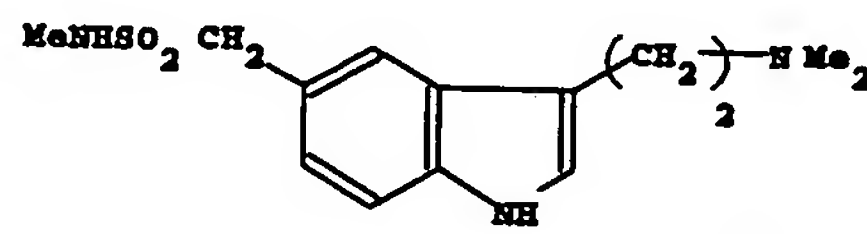


<p>93-177409/22 B02 QUIMICA SINTETICA SA 91.06.06 91ES-001360 (94.12.15) C07D 209/14 Di:methyl-amino-ethyl-methyl-amino-sulphonyl-methyl-indole prepn. - by decarboxylating carboxy deriv. at high temp. in presence of solvent and catalyst, useful for treating migraine C95-024043 Addnl. Data: VITA-INVEST SA (VITA-) 93.02.15 93AT-000275</p>	<p>QUIM- 91.06.06 -AT 9300275-A</p>	<p>B(6-D1, 14-C1) N(2-D) .2</p> <div style="text-align: center;">  <p>(II)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <p style="text-align: right;">AT 9300275-A+</p>
<p>Issued In Week 9508 First Major Country Equivalent To BS2033578-A 1</p> <p>Prepn. of 3-[(2-dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indole-5-methanesulphonamide (I) comprises decarboxylating the 2-carboxy cpd. (II) in a solvent in presence of catalyst.</p> <p><u>USE</u> (I), as salt or solvate, is used to treat or prevent migraine.</p>		

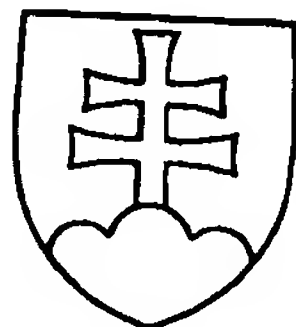
<p>PREFERRED PROCESS Decarboxylation is in the presence of quinoline (opt. mixed with triethyleneglycol dimethyl ether or diphenyl ether) under inert atmos., partic. at 190-250 (esp. 205) °C. Suitable catalysts, used at 5-10 mole%, are Cu dust, Cu₂O, CuCl, cupric chromite, C₆F₅-Cu or the cupric salt of (II), pref. Cu₂O or copper dust. (II) is made from 2-alkoxycarbonyl-3-(2-tosylethyl)-N-methyl-1H-indole-5-methane sulphonamide by reaction with Me₂NH and saponification.</p> <p>EXAMPLE 6 g (II) were dissolved in 20 ml dry quinoline, then 40 mg Cu₂O added and the mixt. heated to 205 °C under dry N₂. After 30-40 mins., evolution of CO₂ ceased, and the mixt. was cooled then filtered. The filtrate was evaporated, the residue suspended in 40 ml CH₂Cl₂, filtered, the filtrate washed with 10% NH₄OH, then dried and evaporated. The solid residue was washed with hexane and dried at 40 °C to give 1.4 g (80%) of (I), m.pt. (from isopropanol) 170-171 °C. (STUB) (6pp1251DwgNo.0/0)</p>	<p style="text-align: right;">AT 9300275-A</p>
--	--

BEST AVAILABLE COPY

SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

280 586

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. 7:

C 07D 209/42

(21) Číslo prihlášky: 88-93

(22) Dátum podania: 12.02.1993

(31) Číslo prioritnej prihlášky:

(32) Dátum priority:

(33) Krajina priority:

(40) Dátum zverejnenia: 10.04.2000

(45) Dátum zverejnenia udelenia
vo Vestníku: 10.04.2000

(86) Číslo PCT:

(73) Majiteľ patentu: Vita-Invest, S. A., Barcelona, ES;
Qumica Sintetica, S. A., Madrid, ES;

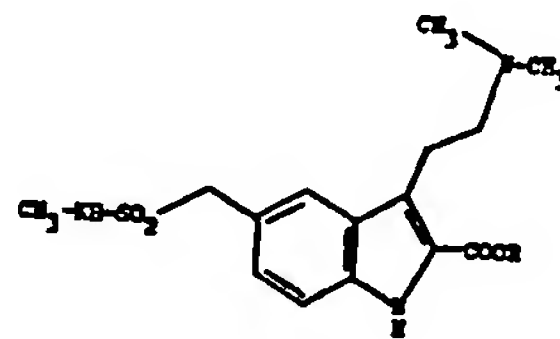
(72) Pôvodca vynálezu: Barjoan Pere Dalmases, Barcelona, ES;
Olondriz Francisco Marquillas, Barcelona, ES;
Rovira Ana Bosch, Barcelona, ES;
Ges José Maria Calderó, Barcelona, ES;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

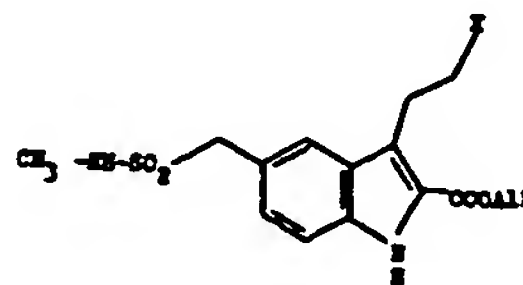
(54) Názov vynálezu: Spôsob výroby 2-karboxy-3-[2-(dimetylamino)etyl]-N-metyl-1H-indol-5-metánsulfónamidu
a jeho nižších alkylesterov

(57) Anotácia:

Spôsob výroby 2-karboxy-3-[2-(dimetylamino)etyl]-
-metyl-1-indol-5-metánsulfónamidu a jeho nižších al-
kylesterov všeobecného vzorca (I), kde R predstavuje
atóm vodíka alebo C₁₋₆-alkylskupinu, ktorý sa vykoná-
va tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (III), kde
Alk predstavuje C₁₋₆-alkylskupinu a X predstavuje od-
stupujúcu skupinu, nechá reagovať s dimetylamínom v
organickom rozpúšťadle. Vzniknutý dimetylaminoester
všeobecného vzorca (I), kde R predstavuje C₁₋₆-alkyl-
skupinu, sa prípadne zmydelní za vzniku zlúčeniny
všeobecného vzorca (I), kde R predstavuje atóm vodí-
ka.



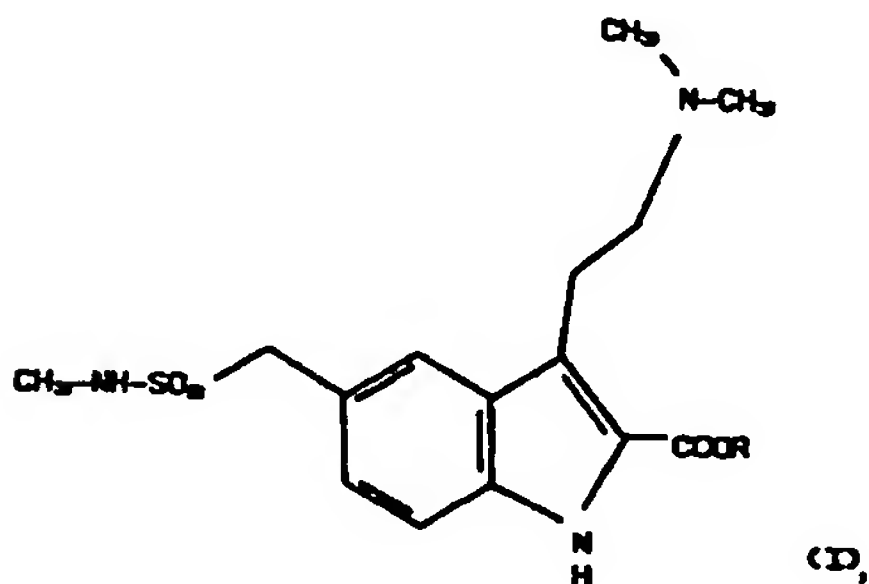
(III)



(I)

Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu výroby 2-karboxy-3-[2-(dimetylamino)etyl]-N-metyl-1H-indol-5-metánsulfónamidu a jeho nižších alkylesterov všeobecného vzorca (I)



kde R predstavuje atóm vodíka alebo C_{1-6} -alkylskupinu.

Tieto zlúčeniny nachádzajú použitie ako medziprodukty pri syntéze 3-[2-(dimetylamino)etyl]-N-metyl-1H-indol-5-metánsulfónamidu, čo je produkt majúci užitočné terapeutické vlastnosti proti migréne.

Zlúčeniny podľa vynálezu, ani medziprodukty, ktoré slúžia na ich prípravu, neboli až doteraz opísané.

Doterajší stav techniky

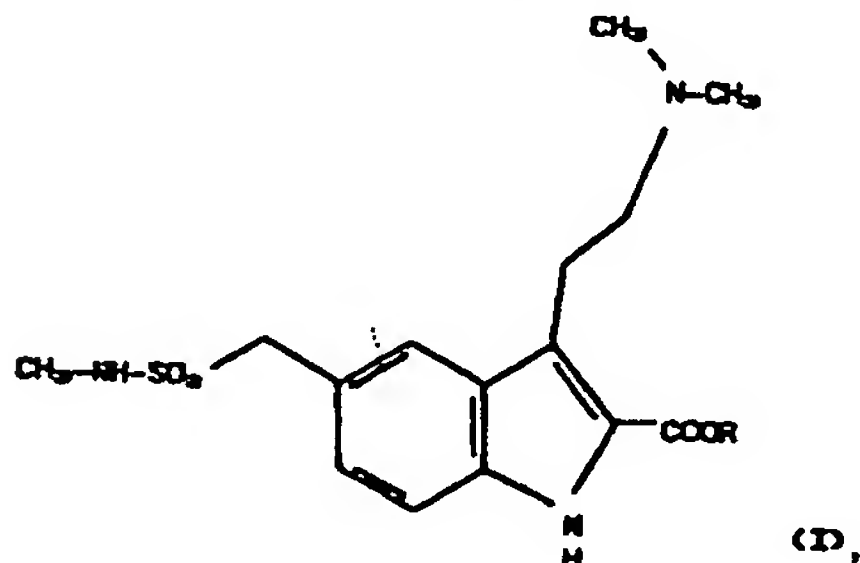
V US patente č. 1189064 (1986) je opísaný spôsob výroby 2-alkoxykarbonyl-3-(halogénetyl)indolov Fisherovou indolizáciou zodpovedajúcich fenyldiazónov v alkoholickom prostredí, nasýtenom chlorovodíkom.

Výroba fenyldiazónov α -keto- δ -valerolaktónu reakciou tohto lektónu a zodpovedajúcim fenyldiazónom je opísaná v J. Lehmann, Arch. Pharm., 320, str. 22 až 29 (1987) a tiež v citovanom patente.

Výroba 4-hydrazino-N-metylbenzénmetánsulfónamidu, čo je východiskový produkt na syntézu zlúčenín podľa vynálezu, je opísaná v ES 523039.

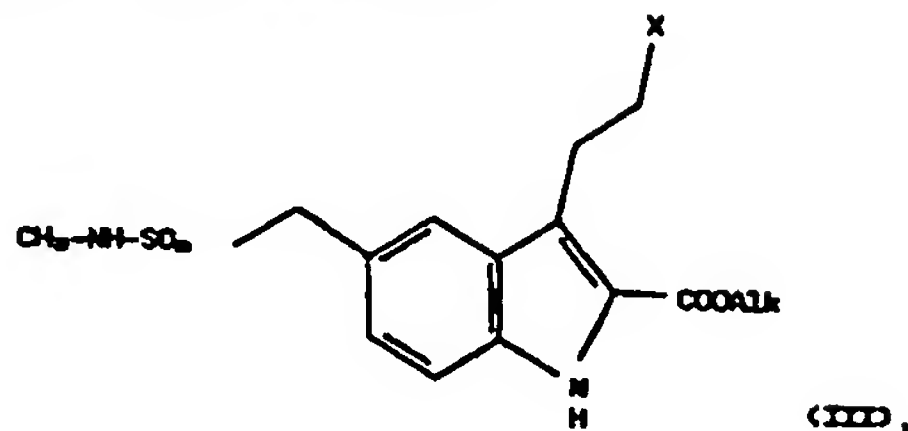
Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu je spôsob výroby 2-karboxy-3-[2-(dimetylamino)etyl]-N-metyl-1H-indol-5-metánsulfónamidu a jeho nižších alkylesterov všeobecného vzorca (I)



kde R predstavuje atóm vodíka (zlúčeninou všeobecného vzorca (I) je voľná kyselina) alebo C_{1-6} -alkylskupinu, prednostne metylskupinu alebo etylskupinu (zlúčeninou všeobecného vzorca (I) je nižší alkylester).

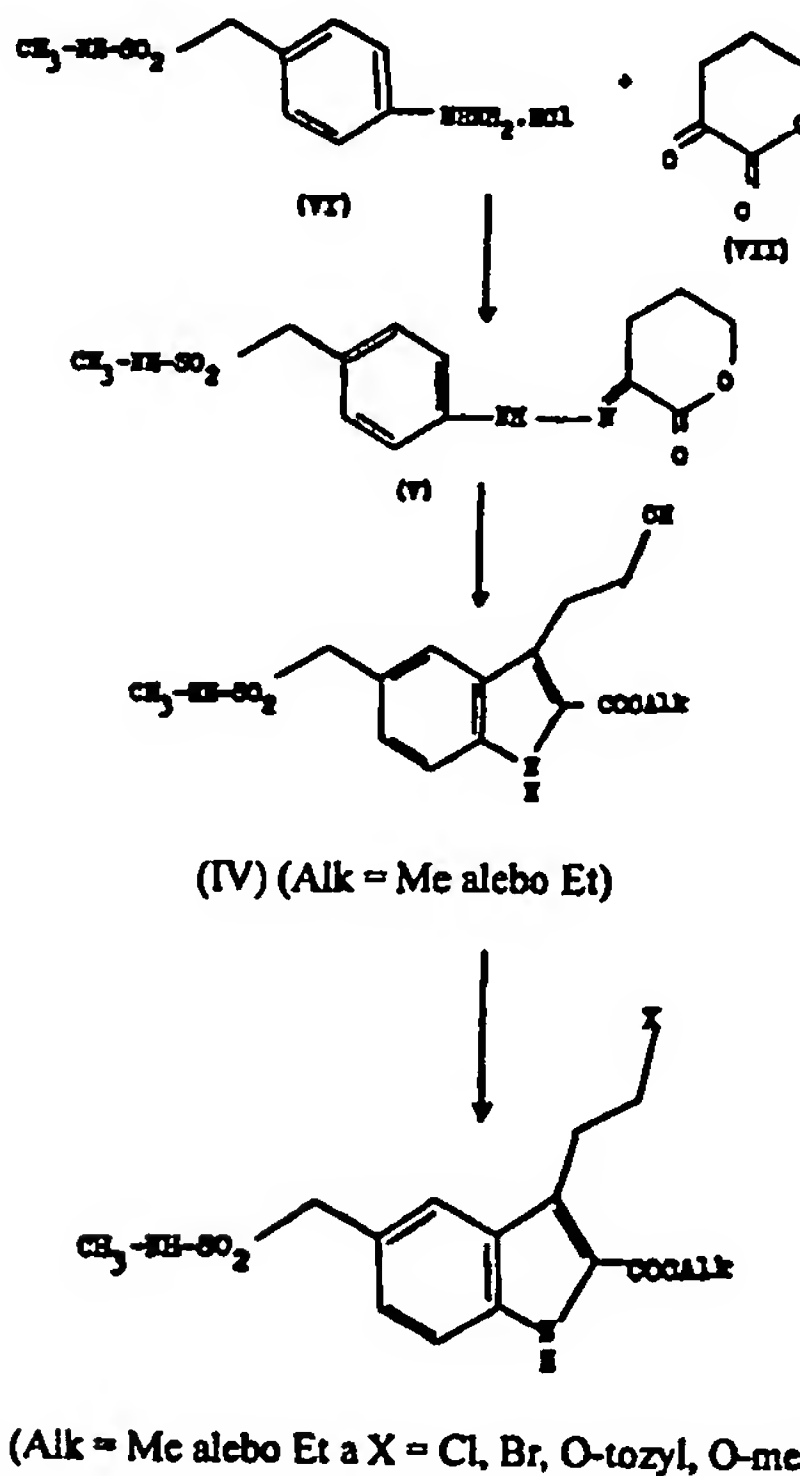
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa dajú získať zo zlúčenín všeobecného vzorca (III)



kde Alk predstavuje C_{1-6} -alkylskupinu, prednostne metylskupinu alebo etylskupinu a X predstavuje odstupujúcu skupinu, ako je atóm halogénu, mezylskupina alebo tozylskupina, prednostne tozylskupina, reakciou s alkoholickým roztokom dimetylamínu pri teplote v rozmedzí od 0 do 100 °C, prednostne pri asi 75 °C. Dimetylaminoestery všeobecného vzorca (I) ($R = Alk$) sa potom prečistia extrakciou vo vodnom prostredí a nasledovnou alkalizáciou.

Voľná dimetylamínokyselina všeobecného vzorca (I) ($R = H$) sa potom získa zmydelnením dimetylaminoesteru všeobecného vzorca (I) ($R = \text{metyl alebo etyl}$) v alkalickom prostredí, napríklad v 5 % etanolickom roztoku hydroxidu draselného pri teplote v rozmedzí od 20 do 100 °C, prednostne pri asi 75 °C. Získaný produkt sa potom izoluje konvenčnými spôsobmi a ďalej prečistí kryštalizáciou.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (III) sa dajú získať podľa nasledujúcej reakčnej schémy.



Hydrochlorid hydrazínu všeobecného vzorca (VI) sa nechá reagovať s α -keto- δ -valerolaktónom všeobecného vzorca (VII) vo vodnom prostredí pri 70 °C a pH 2, spôsobom opísaným v literatúre (pozri stať zaoberajúcu sa doterajším stavom techniky). Získaný hydrazón všeobecného vzorca (V) sa izoluje filtráciou a prípadne sa ďalej prečistí.

Hydroxyestery všeobecného vzorca (IV) (pri ktorých napríklad Alk predstavuje metylskupinu alebo etylskupinu) sa získajú Fisherovou indolizáciou hydrazónu všeobecného vzorca (V), po ktorej nasleduje transesterifikácia, ktorá sa vykonáva v rovnakom reakčnom prostredí. Postup sa vykonáva v roztoku suchého chlorovodíka v zodpovedajúcom alkohole (napríklad metanole alebo etanole), pri koncentrácii kyseliny v rozmedzí od 3N do 10N, prednostne 5N, pokiaľ sa použije etanol. Reakcia sa môže vykonávať pri teplote v rozmedzí od 0 do 80 °C. Produkty všeobecného vzorca (IV) sa izolujú konvenčnými postupmi; ich ďalšie čistenie nie je nutné.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (III) sa získajú z hydroxyesterov všeobecného vzorca (IV) substitúciou hydroxyskupiny atómom halogénu, s použitím konvenčných halogenačných reakčných činidiel alebo reakciou týchto látok s mezylochloridom alebo tozylchloridom.

Substitučná reakcia odstupujúcej skupiny v zlúčeninách všeobecného vzorca (III) s dimetylaminom prebieha s použitím tozylátov za obzvlášť miernych podmienok. Tieto zlúčeniny sa účelne získajú reakciou hydroxyesterov všeobecného vzorca (IV) s tozylchloridom, za prítomnosti pyridínu ako rozpúšťadla a 5 až 10 % molárnych, vzťahnuté na zlúčeninu všeobecného vzorca (IV), 4-dimetylaminopyridínu ako katalyzátora. Reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote v rozmedzí od 0 do 50 °C, prednostne pri asi 20 °C.

Vynález je bližšie objasnený v nasledujúcich príkladoch realizácie. Tieto príklady, ktoré uvádzajú najlepšie uskutočnenie vynálezu, majú výlučne ilustratívny charakter a rozsah vynálezu v nijakom ohľade neobmedzujú.

Príklady realizácie vynálezu

Príklad 1

Výroba hydrazónu všeobecného vzorca (V)

Roztok 0,371 mol α -keto- δ -valérolaktónu, ktorý sa získal dekarboxyláciou 69 g (0,371 mol) α -etoxyalyl-gama-butyrolaktónu, v 150 ml kyseliny sírovej, zahriaty na teplotu refluxu, sa prikvapká k predchladenému roztoku (5 °C) 95 g (0,378 mol) hydrochloridu 4-hydrazín-N-metylbenzénmetánsulfónamidu a 19,4 g hydroxidu draselného v 600 ml vody. Po dokončení prikvapkávania sa hodnoty pH nastaví na 2 vodným roztokom hydroxidu sodného. Zmes sa 15 minút zahrieva na 60 °C za intenzívneho miešania a potom sa jej teplota nechá vyrovnáť s teplotou miestnosti. Vzniknutá svetložitá zrazenina sa odfiltruje a premyje vodou. Získaná pevná látka sa vysuší pri 45 °C, čím sa získá 111 g (96 %, vzťahnuté na hydrazín) hydrazónu všeobecného vzorca (V).

Teplota topenia: 190 až 191 °C.

IC (KBr), cm^{-1} : 3419, 3309, 3277, 2947, 1690, 1614, 1582, 1529, 1387, 1308, 1250, 1152, 1124, 1073, 1052, 840, 578.

NMR (DMSO- d_6), ppm: 1,65 (m, 2H, gama-laktónové protóny), 2,55 (d, J = 7, 3H; CH_3NH -), 3,45 (t, J = 7, 2H; β -laktónové protóny), 4,10 (široký signál, 2H, δ -laktónové protóny), 4,20 (s, 2H; $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$), 6,85 (q, J = 7, 1H; CH_3NH -), 7,30 (s, 4H; aromatické protóny), 10,00 (s, 1H; $-\text{NH}-\text{N}=\text{N}-$).

Elementárna analýza pre $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (molekulová hmotnosť: 311,36):

vypočítané: C 50,15; H 5,50; N 13,50; S 10,30

nájdené: C 50,19; H 5,48; N 13,53; S 10,31 %

Príklad 2

Výroba 2-etoxykarbonyl-3-(2-hydroxyetyl)-N-metyl-1H-indol-5-metánsulfónamidu (zlúčenina všeobecného vzorca (IV), Alk = etyl)

70,0 g (0,255 mol) hydrazínu všeobecného vzorca (V) sa pridá k 700 ml miešaného 10N roztoku suchého chlorovodíka v bezvodom etanole. Reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes naleje na 700 g ľadu a jej pH sa pevným bezvodým uhličitanom draselným upraví na 8 až 9. Etanol sa za vákua oddestiluje a zvyšok sa 4x extrahuje. Vždy 250 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa odparí do sucha a tým sa získá 47,4 g (62 %) produktu vo forme peny. Surový produkt sa prečistí filtráciou cez silikagél, s použitím zmesi dichlórmetánu a etylacetátu (1 : 1) ako elučného činidla, po ktorej nasleduje kryštalizácia zmesi etanolu a vody.

Teplota topenia: 153,5 až 155,5 °C

IC (KBr), cm^{-1} : 3336, 2928, 1694, 1553, 1445, 1378, 1317, 1253, 1155, 1119, 1090, 1040, 897, 846, 782, 531

NMR (DMSO- d_6), ppm: 1,35 (t, J = 7, 3H; $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2,55 (s, 3H; CH_3NH -), 3,25 (t, J = 7, 2H; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 5,55 (t, J = 7, 2H; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4,29 (q, J = 7, 2H; $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4,31 (s, 1H; $-\text{OH}$), 4,35 (s, 2H; $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$), 6,75 (široký signál, 1H; CH_3NH -), 7,30 (AB systém, J = 8, 2H; aromatické protóny v polohe C6 a C7), 7,60 (s, 1H; aromatický protón v polohe C4), 13,2 (s, 1H; NH indolu)

Elementárna analýza pre $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (molekulová hmotnosť: 340,39)

vypočítané: C 52,93; H 5,92; N 8,23; S 9,42

nájdené: C 52,97; H 5,90; N 8,26; S 9,39 %

Príklad 3

Výroba 2-etoxykarbonyl-3-(2-tozyl oxyetyl)-N-metyl-1H-indol-5-metánsulfónamidu (zlúčenina všeobecného vzorca (III), Alk = etyl, x = OTs)

K miešanému roztoku 44,4 g (0,13 mol) zlúčeniny všeobecného vzorca (IV) (Alk = etyl) v 256 ml pyridínu sa pridá 38 g (1,5 ekvivalentu) tozylchloridu a 1,7 g (0,1 ekvivalentu) 4-dimetylaminopyridínu a v miešaní sa pokračuje 1 hodinu pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa naleje do 1 l predchladeného (0 °C) 3N roztoku chlorovodíka. Zmes sa 3 x extrahuje, vždy 400 ml dichlórmetánu. Spojené organické vrstvy sa postupne premyjú nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného. Potom sa organická vrstva vysuší bezvodým síranom sodným a rozpúšťadlo sa oddestiluje do sucha. Tak sa získá 55 g (86 %) tozylátu všeobecného vzorca (III) (Alk = etyl), vo forme bielej pevnej látky, ktorá sa dá ďalej prečistiť filtráciou cez silikagél, s použitím zmesi dichlórmetánu a etylacetátu ako elučného činidla.

Teplota topenia: 130 až 131 °C

IC (KBr), cm^{-1} : 3301, 2968, 2960, 1545, 1358, 1316, 1256, 1177, 1122, 1001, 949, 911, 783, 662, 578, 554, 533.

NMR (DMSO- d_6), ppm: 1,30 (t, J = 7, 3H; $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2,30 (s, 3H; CH_3NH -), 2,65 (s, 3H; $\text{CH}_3-\text{Ph}-\text{SO}_2\text{O}-$), 3,32 (t, J = 8, 2H; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$), 4,00 až 4,60 (zložitý systém, 6H; $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ a $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OTs}$), 7,30 (AB systém, J = 10, 4H; aromatické protóny tozylskupiny), 7,35 (AB systém, J = 8, 2H; aromatické protóny v polohe C6 a C7), 7,52 (s, 1H; aromatický protón v polohe C4), 9,05 (s, 1H; NH indolu).

Elementárna analýza pre $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ (molekulová hmotnosť: 494,58):

vypočítané: C 53,43; H 5,30; N 5,66; S 12,96
 nájdené: C 53,39; H 5,33; N 5,61; S 13,00

Príklad 4

Výroba 2-etoxykarbonyl-3-[2-(dimetylamino)etyl]-N-metyl-1H-indol-5-metánsulfónamidu (zlúčenina všeobecného vzorca (I), R = etyl)

49,4 g (0,1 mol) zlúčeniny všeobecného vzorca (III) (Alk = etyl, X = OTs) sa rozpustí v 200 ml 33 % alkoholického roztoku dimetylamínu. Roztok sa 15 hodín mieša pri teplote miestnosti a potom sa 30 minút varí pod spätným chladičom. Potom sa rozpúšťadlo odparí do sucha a zvyšok sa rozpustí v 200 ml 3N kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa 3 x premyje, vždy 80 ml dichlórmetánu. Premytá vodná vrstva sa ochladí, jej pH sa nastaví na 12 10N hydroxidom sodným a extrahuje sa 3x, vždy 100 ml dichlórmetánu. Spojené organické vrstvy sa premyjú 100 ml nasýteného roztoku chloridu sodného a vysušia sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa odparí do sucha a tak sa získa 30 g (83 %) zlúčeniny so všeobecným vzorcem (I) (R = etyl). Surový produkt sa kryštalizuje z etanolu.

Teplota topenia: 153 až 155 °C

IC (KBr), cm^{-1} : 3343, 2945, 2790, 1674, 1545, 1446, 1322, 1246, 1116, 1012, 781, 736

NMR (DMSO- d_6), ppm: 1,40 (t, J = 7, 3H; $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2,30 (s, 6H; $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,50 (m, 2H; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,70 (s, 3H; CH_3NH), 3,00 (m, 2H; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4,25 (s, 2H; $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$), 4,30 (q, J = 7, 2H; $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 7,25 (s, 2H; aromatické protóny v polohe C6 a C7), 7,55 (s, 1H; aromatický protón v polohe C4), 9,30 (s, 1H; NH indolu).

Elementárna analýza pre $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (molekulová hmotnosť: 367,46):

vypočítané: C 55,57; H 6,86; N 11,44; S 8,72

nájdené: C 56,00; H 6,90; N 11,41; S 8,69 %

Príklad 5

Výroba 2-karboxy-3-[2-(dimetylamino)etyl]-N-metyl-1H-indol-5-metánsulfónamidu (zlúčenina všeobecného vzorca (I), R = H)

14,3 g (0,04 mol) zlúčeniny všeobecného vzorca (I) (R = etyl) sa rozpustí v 140 ml 5 % roztoku hydroxidu draselného v etanole. Výsledný roztok sa 5 hodín varí pod spätným chladičom, potom sa ochladí a zbaví rozpúšťadla oddestilovaním do sucha. Zvyšok sa rozpustí v 100 ml vody a roztok sa 3 x premyje, vždy 70 ml dichlórmetánu. Potom sa vodný roztok ochladí na 5 °C a jeho pH sa nastaví ľadovou kyselinou octovou na 6. V miešaní sa pokračuje pri 5 °C 1 hodinu a vyzrážaná pevná látka sa odfiltruje a vysuší pri 45 °C. Tak sa získa 12,6 g (96 %) zlúčeniny všeobecného vzorca (I), (R = H).

Teplota topenia: 245 až 250 °C (za rozkladu)

IC (KBr), cm^{-1} : 3405, 3275, 1600, 1343, 1269, 1120, 972.

NMR (DMSO- d_6), ppm: 2,65 (široký singlet, 9H; CH_3NH a $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,05 (m, 2H; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,35 (m, 2H; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4,35 (s, 2H; $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$), 5,10 (široký singlet, 1H; protón aminokyseliny), 6,85 (široký signál, 1H; CH_3NH), 7,25 (AB systém, J = 8, 2H; aromatické protóny v polohe C6 a C7), 7,55 (s, 1H; aromatický protón v polohe C4), 12,15 (s, 1H; NH indolu).

Elementárna analýza pre $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (molekulová hmotnosť: 339,41):

vypočítané: C 53,08; H 6,24; N 12,38; S 9,45

nájdené: C 53,10; H 6,28; N 12,36; S 9,44 %

Príklad 6

Výroba 2-metoxycarbonyl-3-[2-(dimetylamino)etyl]-N-metyl-1H-indol-5-metánsulfónamidu (zlúčenina so všeobecným vzorcem (I), Alk = metyl)

48,0 g (0,1 mol) zlúčeniny so všeobecným vzorcem (III) (Alk = etyl, X = OTs) sa rozpustí v 190 ml 33 % etanolického roztoku dimetylamínu. Roztok sa 17 hodín mieša pri izbovej teplote a potom sa 20 minút varí pod spätným chladičom. Potom sa rozpúšťadlo odparí do sucha a zvyšok sa rozpustí v 200 ml 3N kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa 3 x premyje, vždy 80 ml dichlórmetánu. Spojené organické vrstvy sa premyjú 100 ml nasýteného roztoku chloridu sodného a vysušia sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa odparí do sucha a tak sa získa 28 g (80 %) zlúčeniny so všeobecným vzorcem (I) (Alk = Me). Surový produkt sa kryštalizuje zo zmesi metanolu a vody.

Teplota topenia: 165 až 167 °C

IC (KBr), cm^{-1} : 3340, 2940, 2785, 1675, 1550, 1445, 1325, 1270, 1115, 1015, 785, 735

NMR (CDCl_3), ppm: 2,30 (s, 6H; $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,55 (m, 2H; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,70 (s, 3H; CH_3NH), 3,05 (m, 2H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,95 (s, 3H; COOCH_3), 4,25 (s, 2H; $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$), 7,25 (s, 2H; aromatické protóny v polohe C6 a C7), 7,55 (s, 1H; aromatický protón v polohe C4), 9,20 (s, 1H; NH indol)

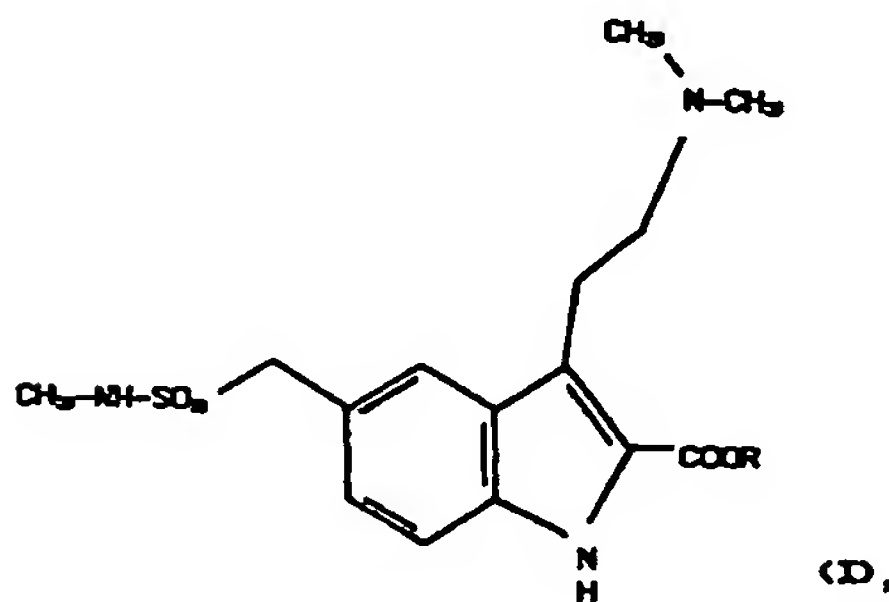
Elementárna analýza pre $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (molekulová hmotnosť: 353,44):

vypočítané: C 54,37; H 6,56; N 11,89; S 9,07 %

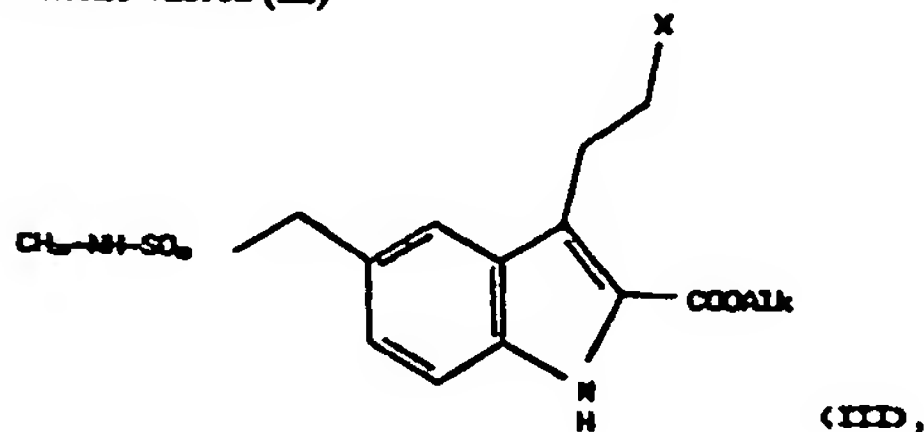
zistené: C 54,40; H 6,59; N 11,84; S 9,10 %

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob výroby 2-karboxy-3-[2-(dimetylamino)etyl]-N-metyl-1H-indol-5-metánsulfónamidu a jeho nižších alkylesterov všeobecného vzorca (I)



kde R predstavuje atóm vodíka alebo C_{1-6} -alkylskupinu, vyznačujúci sa tým, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (III)



kde Alk predstavuje C_{1-6} -alkylskupinu a X predstavuje odstupujúcu skupinu, nechá reagovať s dimetylamínom za prítomnosti organického rozpúšťadla, za vzniku dimetylaminoesteru všeobecného vzorca (I), kde R predstavuje

C_{1-6} -alkylskupinu, ktorý sa prípadne zmydelní, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R predstavuje atóm vodíka.

2. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že C_{1-6} -alkylskupinou je metylskupina alebo etylskupina.

3. Spôsob podľa nároku 1 alebo 2, vyznačujúci sa tým, že odstupujúcou skupinou je atóm halogénu, mezylskupina alebo tozylskupina, prednostne tozylskupina.

4. Spôsob podľa nároku 1 až 3, vyznačujúci sa tým, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (III) nechá reagovať s roztokom dimetylamínu v alkoholickom rozpúšťadle, ako je metanol, etanol alebo izopropylalkohol, prednostne etanol.

5. Spôsob podľa nároku 1 až 4, vyznačujúci sa tým, že sa reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (III) s dimetylamínom uskutočňuje pri teplote v rozmedzí od 0 do 100 °C.

6. Spôsob podľa nároku 5, vyznačujúci sa tým, že sa reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (III) s dimetylamínom uskutočňuje pri teplote 75 °C.

7. Spôsob výroby 2-karboxy-3-[2-(dimetylamino)etyl]-N-metyl-1H-indol-5-metánsulfónamidu podľa nároku 1 až 5, vyznačujúci sa tým, že zmydlenie dimetylaminoesteru všeobecného vzorca (I), kde R predstavuje C_{1-6} -alkylskupinu, sa vykonáva v roztoku hydroxidu alkalického kovu v alkohole alebo zmesi alkoholov a vody, prednostne v 5 % etanolickej roztoku hydroxidu draselného.

8. Spôsob výroby 2-karboxy-3-[2-(dimetylamino)etyl]-N-metyl-1H-indol-5-metánsulfónamidu podľa nároku 1 až 7, vyznačujúci sa tým, že zmydlenie dimetylaminoesteru všeobecného vzorca (I), kde R predstavuje C_{1-6} -alkylskupinu sa vykonáva pri teplote v rozmedzí od 20 do 100 °C.

9. Spôsob podľa nároku 8, vyznačujúci sa tým, že sa zmydlenie dimetylaminoesteru všeobecného vzorca (I), kde R predstavuje C_{1-6} -alkylskupinu, uskutočňuje pri teplote 75 °C.

Koniec dokumentu
